

Utilidad de la ultrasonografía en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas difusas

La cirrosis hepática representa el estadio final de las hepatopatías crónicas y supone un grave problema de salud pública con alrededor de 800.000 muertes al año en todo el mundo (1). Se define histológicamente por la presencia de una alteración difusa de la arquitectura hepática por fibrosis y nódulos de regeneración, que acompañada de distorsión vascular intrahepática y una reducción de la masa funcional genera hipertensión portal e insuficiencia hepatocelular. El término de cirrosis hepática silente o compensada se aplica cuando la enfermedad no ha desarrollado ninguna de sus complicaciones mayores: ascitis, hemorragia digestiva, ictericia y encefalopatía hepática. Por consiguiente, el diagnóstico de una hepatopatía crónica en estadio cirrótico implica un cambio en el manejo y pronóstico de la enfermedad, ya que estos pacientes deben ser sometidos a una vigilancia más estrecha, que incluye el cribado de varices esofágicas y hepatocarcinoma, y a medidas terapéuticas específicas que prevengan la progresión de la enfermedad (2).

La biopsia hepática es el procedimiento diagnóstico de elección para definir el estadio evolutivo de la hepatopatía crónica (3). No obstante, se trata de una técnica poco aceptada por el paciente, requiere ingreso hospitalario, no está exenta de complicaciones (morbilidad del 3% y mortalidad del 0,03%) y no es útil en el seguimiento de la enfermedad. Además, la interpretación de la biopsia se ve limitada por la variabilidad intra- e interpersonal, en función del adiestramiento, la dedicación y sobre todo del tamaño de la biopsia, así como por el error muestral, que infraestima la cirrosis en un tercio de los casos (4-6).

Todos estos datos han motivado el interés por el desarrollo de métodos no invasivos de detección de cirrosis hepática mediante análisis bioquímicos y/o técnicas de imagen, como la ultrasonografía. Estos procedimientos resultarían cruciales para el cribado de la hepatopatía crónica en estadio cirrótico, ya que podrían obviar la necesidad de practicar una biopsia hepática para su diagnóstico. En la actualidad, aproximadamente el 25% de los pacientes que se someten a una biopsia hepática por una hipertransaminasemia mantenida, tienen ya una cirrosis hasta ese momento no sospechada.

La ultrasonografía convencional se considera por su inocuidad, bajo coste, accesibilidad y rendimiento diagnóstico, la técnica de imagen de primera línea en la valoración inicial de los pacientes con sospecha o evidencia de enfermedad hepática y/o en el seguimiento de las enfermedades hepáticas difusas y sus complicaciones. Hay pocos estudios que hayan analizado la utilidad de la ecografía en la predicción de cirrosis hepática en pacientes sin indicios de enfermedad avanzada con una buena metodología (7-10). Por el contrario, el diagnóstico ecográfico de una cirrosis descompensada es relativamente fácil de realizar, al contar con una amplia y bien definida semiología ecográfica (11). La nodularidad del borde, las alteraciones en la

Editorial

ecogenicidad del parénquima y los cambios en la morfología hepática —especialmente del tamaño del lóbulo caudado (12,13)— son signos directos para el diagnóstico de cirrosis hepática mediante escala de grises; sin embargo, ninguno de los tres signos de manera aislada puede considerarse suficiente para el diagnóstico de certeza. Es más, la subjetividad en la valoración del borde y cambios en el parénquima hepático hacen de la ecografía una exploración dependiente del operador y de la calidad técnica del aparato. Por tanto, es imprescindible verificar la reproductividad del procedimiento mediante estudios de validación clínica, a ser posible por distintos grupos de trabajo y ecógrafos. Ha habido diversos intentos en la literatura por buscar combinaciones de varios de los parámetros ecográficos mencionados para mejorar la eficacia de la ultrasonografía en el diagnóstico de la cirrosis hepática, incluyendo signos de hipertensión portal, pero a día de hoy no existe acuerdo. En la mesa Interactiva de Consenso de la Asociación Española de Ecografía de 2001 se propuso que se deberían exigir dos de los tres signos directos para emitir el diagnóstico ecográfico “sugestivo de cirrosis”, reservando el término de “patrón de cirrosis hepática” para cuando estén presentes los tres signos directos y/o además coexistan signos inequívocos de hipertensión portal (14).

El estudio de Macías y cols. (15), publicado en este número de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, valida, compara y demuestra la utilidad y aplicabilidad de dos modelos de diagnóstico ecográfico de cirrosis hepática no sospechada en pacientes con hepatopatía crónica de diversa etiología, usando la biopsia hepática como estándar de oro: la escala de Bolonia y la de Cádiz. La escala de Cádiz, definida por este mismo grupo de trabajo en 2003 tras analizar las 18 variables ecográficas conocidas por su asociación con la cirrosis hepática (incluidas las de Bolonia), establecía el diagnóstico de cirrosis con una precisión del 89%, mediante un modelo constituido por la valoración de la ecoestructura hepática, el calibre portal y el área esplénica (10). Por su parte, la escala de Bolonia había obtenido una precisión diagnóstica del 80%, al combinar la disminución de la velocidad de flujo portal y la irregularidad de la superficie hepática (9).

Al analizar la validez de las cinco variables ecográficas incluidas en los modelos de diagnóstico de cirrosis hepática silente encuentran que: a) el signo ecográfico aislado más robusto es la valoración del borde hepático; b) la valoración del borde hepático, los cambios parenquimatosos y el calibre de la vena porta, son parámetros muy específicos: e: 98, 98 y 88%, respectivamente; c) el tamaño del bazo es un signo ecográfico poco sensible y específico; y d) la velocidad portal no es un parámetro útil.

Como en otros estudios, la nodularidad del borde hepático muestra una sensibilidad moderada (72%) y una especificidad elevada (98%) en el diagnóstico de cirrosis hepática compensada. Hay que considerar que la valoración del borde hepático es una técnica simple que aporta elevados valores predictivos positivos (VPP) y que debería por ello ser precisa para identificar pacientes con elevada probabilidad de fibrosis avanzada o cirrosis, evitando los riesgos de una biopsia hepática. En general, las causas de los falsos negativos son la cirrosis micronodular, el uso de transductores de baja frecuencia y la subjetividad del explorador, mientras que los falsos positivos se deben a la presencia de un hígado tumoral o una hiperplasia nodular difusa (16-20). Berzigotti y cols. han demostrado recientemente que el uso de transductores de alta frecuencia junto a la medición objetiva de un segmento lineal de 2 cm de la superficie del lóbulo hepático izquierdo permite disminuir el número de casos indeterminados (bordes irregulares) e incrementar la precisión y reproductibilidad de la técnica (21).

Editorial

En el hígado cirrótico se observan cambios parenquimatosos debidos a la fibrosis que le confieren un aspecto ecográfico heterogéneo con predominio de los ecos hiperecogénicos de grano grueso. Estos cambios presentan baja sensibilidad y precisión diagnóstica, al ser parámetros muy subjetivos, pero una especificidad del 98% y un número muy bajo por tanto de falsos positivos, probablemente por esteatosis hepática.

El aumento del calibre de los vasos portales constituye uno de los signos ecográficos más importantes en el diagnóstico de la hipertensión portal. En este estudio resulta un parámetro muy específico pero poco sensible en la estimación de cirrosis hepática silente.

La esplenomegalia se considera como un signo indirecto de hipertensión portal de gran aplicabilidad que acontece entre el 30 y el 90% de los pacientes cirróticos; esta disparidad se debe fundamentalmente al método de medición empleado para evaluar el tamaño esplénico. Este grupo obtiene una sensibilidad del 63% y una especificidad del 84% en el diagnóstico de cirrosis compensada usando 12 cm y 50 cm² como límites superiores del diámetro y área longitudinal, respectivamente (11).

La disminución de la velocidad de flujo portal es un hallazgo habitual en casos de cirrosis avanzada, pero inconstante en fases iniciales. En este trabajo, la velocidad de la vena porta (variable utilizada en la escala de Bolonia) no permite distinguir a los pacientes cirróticos, hecho que pone de manifiesto que la reproductibilidad limita el valor del estudio doppler como método no invasivo en el diagnóstico de la severidad de la hepatopatía crónica.

Al evaluar la utilidad de los modelos ecográficos en el diagnóstico de cirrosis hepática no sospechada, la escala de Cádiz presenta mayor precisión y especificidad e igual sensibilidad que la de Bolonia, pero estas diferencias no son significativas (AUC: 0,92; e: 89,8%; s: 84% vs. AUC: 0,86; e: 79,5%; s: 84%, respectivamente). Curiosamente, el uso conjunto de ambas escalas no mejora la precisión, pero incrementa la especificidad de la técnica hasta un 97%, proporcionando un VPP del 96%, muy útil para el diagnóstico de enfermedad en una población en riesgo (hipertransaminasemia mantenida). Es de destacar que la valoración aislada del borde hepático ofrece mayor precisión que la escala de Bolonia en la predicción de cirrosis y que su especificidad y VPP son mejores que los proporcionados por las escalas usadas por separado o de forma conjunta (desconocemos si estas diferencias son significativas).

También se cuestiona en este trabajo el papel de la biopsia hepática como técnica de referencia en el diagnóstico de cirrosis hepática, ya que un tercio de los falsos positivos de la ecografía presentan hipertensión portal en el seguimiento a corto plazo, asumiendo una infraestadificación de la enfermedad mediante biopsia hepática.

En los últimos años se han desarrollado nuevas tecnologías que aplicadas a la ultrasonografía han reavivado el interés de los investigadores por esta técnica, habiéndose elaborado múltiples estudios con impacto en el manejo clínico de las enfermedades hepáticas difusas crónicas. Los avances ecográficos más relevantes han sido sin duda la posibilidad de medición de la rigidez hepática para estimar el grado de fibrosis y el estudio de la perfusión hepática mediante ecografía contrastada.

La elastografía transitoria (ET) (FibroScan®, Echosens, París, Francia) se basa en la utilización de ultrasonidos (5 MHz) y ondas elásticas de baja frecuencia (50 Hz) y amplitud cuya velocidad de propagación se relaciona directamente con la elasticidad tisular (22): a mayor velocidad de propagación, menor elasticidad del tejido. FibroScan® mide un cilindro hepático de 1 cm de diámetro por 2 cm de longitud (lo que supone una muestra de estudio 100 veces mayor que la obtenida mediante biopsia), es

Editorial

fácil de aplicar, reproducible y cómodo para el paciente. Sin embargo, tiene limitaciones: a) en pacientes obesos el tejido adiposo atenúa de forma marcada tanto la onda de rozamiento como los ultrasonidos; b) es una exploración operador-dependiente; y c) la velocidad detectada no es uniforme en todo el parénquima y puede poner de manifiesto una heterogeneidad en la distribución de la fibrosis o un defecto del procedimiento. La ET se ha mostrado útil en el diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología y sus complicaciones, ya que la rigidez hepática se correlaciona con el estadio de fibrosis y con el grado de presión portal, respectivamente (23,24). A pesar de que se ha demostrado que la valoración conjunta de la nodularidad del borde hepático con ecografía de alta resolución y la elasticidad hepática mediante FibroScan®, supera a cada una de las técnicas por separado en la estimación de cirrosis hepática, se necesitan más estudios que comparen la precisión de la escala de grises con el FibroScan® en el diagnóstico de cirrosis hepática compensada (21).

La radiación acústica de la fuerza de impulso de imagen (ARFI) es una nueva técnica para medir la elasticidad hepática que tiene la ventaja de que va integrada a un ecógrafo convencional (Acuson 2000®, Virtual Touch Quantification mode, Siemens Medical Solutions, Mountain View, Ca, USA) y que puede evitar la interferencia de estructuras (como los vasos intrahepáticos) al poder elegir la región a medir. En los estudios preliminares ofrece resultados similares al FibroScan® (25).

La ecografía contrastada por su parte ha demostrado, no sólo que es capaz de diagnosticar a pie de cama el hepatocarcinoma injertado en el hígado cirrótico, sino que el realce parenquimatoso del contraste en fase tardía (al usar Levovist®) y/o el tiempo que tarda el contraste en llegar a las venas suprahepáticas, se asocian con la severidad de la fibrosis hepática (26).

En conclusión, es probable que en el futuro próximo los avances en las técnicas de imagen ecográfica sean capaces de acercarnos al concepto de cirrosis interpretada por la biopsia hepática. A día de hoy, parece razonable evaluar la utilidad conjunta de los métodos no invasivos en el diagnóstico de cirrosis hepática: marcadores bioquímicos, ecografía convencional y elastografía. No obstante, hay que seguir investigando ya que todos ellos requieren una mayor exactitud en la predicción.

E. Marín-Serrano y J. M. Segura-Cabral

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario La Paz. Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Mortality database 2006. Available at: <http://www.who.int/healthinfo/morttables/en/index.html> (accessed March 31, 2011).
2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371(9615):838-51.
3. Bruguera M, Borda J, Mass P, Rodes J. A comparison of the accuracy of peritoneoscopy and liver biopsy in the diagnosis of cirrhosis. *Gut* 1974;15:799-800.
4. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy: a multi-centre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2:165-73.
5. Soloway R, Baggenstoss A, Schonenfield L, Summerskill W. Observer error and sampling variability tested in evaluation of hepatitis and cirrhosis by liver biopsy. *Dig Dis Sci* 1971;16:1082-6.
6. Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR, Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Civantos F, et al. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 1996;43(6):568-71.
7. Lin D, Sheen I, Chiu C, Lin S, Kuo Y, Liaw Y. Ultrasonographic changes of early liver cirrhosis in chronic hepatitis B: a longitudinal study. *J Clin Ultrasound* 1993;21:303-8.
8. Cioni G, Tincani E, D'Alimonte P, Cristani A, Ventura P, Abbati G, et al. Relevance of reduced portal flow velocity, low platelet count and enlarged spleen diameter in the non-invasive diagnosis of compensated liver cirrhosis. *Eur J Med* 1993;2:408-10.

Editorial

9. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D Errico A, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1997;27:979-85.
10. Macías-Rodríguez MA, Rendón-Unceta P, Navas-Relinque C, Tejada-Cabrera M, Infantes-Hernández JM, Martín-Herrera L. Ultrasonography in patients with chronic liver disease: its usefulness in the diagnosis of cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2003;95(4):251-7.
11. Macías M, Rendón P, Soria M, Díaz F, Iglesias M, Martín L. Utilidad de la ecografía abdominal en el diagnóstico de hipertensión portal en pacientes cirróticos. *Rev Esp Enferm Dig* 1994;86:655-60.
12. Harbin WP, Robert NJ, Ferruci JT. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology. *Radiology* 1980;135:273-83.
13. Hess CF, Schmiedl U, Koebel G, Knecht R, Kurtz B. Diagnosis of the liver cirrhosis with US: receiver-operating characteristic analysis of multidimensional caudate lobe indexes. *Radiology* 1989;171:349-51.
14. Castellano Tortajada G, Martín Aljibes A. Criterios diagnósticos en hepatopatía crónica. *Rev Esp Ecogr Dig* 2002;4:171-5.
15. Macías Rodríguez MA, Rendón Unceta P, Ramos-Clemente Romero MT, Troiteiro Carrasco LM, Serrano León MD. Validación prospectiva de dos modelos de diagnóstico de cirrosis hepática mediante ultrasonografía. *Rev Esp Enferm Dig* 2011; xxxxxxxxxxxxxxxxxxxcompletar
16. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology* 1989;172(2):389-92.
17. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zucconi E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection –analysis of 300 cases. *Radiology* 2003;227:89-94.
18. Nagata N, Miyachi H, Nakano A, Nanri K, Kobayashi H, Matsuzaki S. Sonographic evaluation of the anterior liver surface in chronic liver diseases using a 7.5-MHz annular-array transducer: correlation with laparoscopic and histopathologic findings. *J Clin Ultrasound* 2003;31:393-400.
19. Simonovsky V. The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. *Br J Radiol* 1999;72:29-34.
20. Allan R, Thoires K, Phillips M. Accuracy of ultrasound to identify chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16(28):3510-20.
21. Berzigotti A, Abraldes JG, Tandon P, Erice E, Gilbert R, García-Pagan JC, et al. Ultrasonographic evaluation of liver surface and transient elastography in clinically doubtful cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2010;52:846-853.
22. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new non invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705-13.
23. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403-8.
24. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:1290-7.
25. Sporea I, Sirlì R, Popescu A, Danila M. Acoustic radiation force impulse (ARFI) - a new modality for the evaluation of liver fibrosis. *Med Ultrason* 2010;12:26-31.
26. Liu GJ, Lu M. Diagnosis of liver cirrhosis with contrast-enhanced ultrasound. *World J Radiol* 2010;2:32-6.